

# 奥施康定联合唑来膦酸治疗癌性骨转移疼痛的疗效研究

杨永福(福建省厦门大学附属中山医院药学部 厦门 361004)

**摘要** :目的:观察强阿片类药物奥施康定(Oxycodone-HCL)联合唑来膦酸(Zoledronic Acid for Injection)静脉注射剂治疗癌症骨转移疼痛的临床疗效和安全性,并与用奥施康定进行比较。方法:治疗组在口服奥施康定的同时联合用唑来膦酸冻干粉剂 4mg,加入生理盐水 50ml 中,静脉滴注 15min。对照组口服奥施康定。采用视觉模拟评分(visual analoguescale,VAS)和生活质量评分(Karnofsky)来评估并记录患者给药后第 1~8 周的疼痛程度和生活质量。结果:镇痛疗效:治疗组:显效(CR)12 例(26.7%),有效(PR)23 例(51.1%),总体有效率(显效+有效)77.8%。对照组:显效 9 例(20%);有效 19 例(42.2%),总体有效率(显效+有效)62.2%。生存质量改善情况:治疗组显效 10 例,有效 20 例,有效率 66.7%。对照组:显效 8 例,有效 15 例,有效率 51%。结论:应用奥施康定联合唑来膦酸治疗恶性肿瘤骨转移疼痛止痛效果好,患者生活质量得到了明显改善,毒副反应较小。

**关键词** :唑来膦酸 奥施康定 恶性肿瘤骨转移 疼痛

中图分类号 R681

文献标识码 B

文章编号 :1672-8351(2013)07-0037-03

随着肿瘤治疗手段的增加及治疗水平的提高,患者生存期较前延长,而骨转移发生率明显增加,骨转移患者往往伴有剧烈疼痛、活动障碍,严重影响着患者的生活质量,并且给家庭和社会带来了沉重负担,因此,积极治疗骨转移疼痛具有重要的临床和社会意义,本研究中,采用奥施康定联合唑来膦酸治疗骨转移疼痛取得了较好的效果。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 90 例患者随机分为唑来膦酸组(治疗组)45 例,男性 25 例,女性 20 例,年龄 26~72 岁,中位年龄 54.2 岁;其中,肺癌 20 例,乳腺癌 10 例,胃癌 6 例,直肠癌 7 例,宫颈癌 2 例;奥施康定组(对照组)45 例,男性 27 例,女性 18 例,年龄 30~73 岁,中位年龄 53.6 岁;其中,肺癌 14 例,乳腺癌 9 例,胃癌 11 例,直肠癌 8 例,宫颈癌 2 例,卵巢癌 1 例。所有入组患者均签署知情同意书,经病理学或细胞学证实为恶性肿瘤患者,经 X 线、CT、MRI、ECT 等提示有肿瘤溶骨性或混合性骨破坏并伴有重度骨痛。疼痛部位:背部脊柱(20 例/19 例)、臀部/腿部/腰部(12 例/10 例)、肩部/胳膊/手部(11 例/9 例)、胸部(6 例/5 例)、颈部(5 例/6 例)、其他(4 例/3 例)。Kamofsky $\geq$ 30 分,血、尿、便常规和肝肾功能基本正常,预计生存期 $>$ 3 个月。两组患者年龄、性别比例、身高、体重、疼痛部位及 Kamofsky 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

同时排除有下列情况者:呼吸抑制、呼吸道阻塞、缺氧、心动过缓或明显心、肝、肾功能不全、脑功能障碍、高热。两组患者中骨转移的类型均以溶骨性转移为主。两组患者中骨转移

数量均以多发性骨转移为主(见表 1)。

表 1 两组患者一般资料

项目	治疗组(n=25)	对照组(n=25)
性别		
男性/女性	25/20	27/18
年龄(岁)中位值范围	54.2/26~72	53.6/30~73
身高(cm)		
中位数(平均值)	163.5(161.10 $\pm$ 9.96)	162.2(162.00 $\pm$ 8.15)
体重(kg)		
平均值	64.8 $\pm$ 8.02	63.2 $\pm$ 5.39
中位数	64.2	64.1
病种:肺癌/乳腺癌/其他	12/10/23	14/9/22
骨转移数量		
单发/多发	0/45	0/45
治疗前 KPS 均分情况(分)	40.5	40.2
治疗前疼痛程度(重度)	45	45
治疗前止痛药使用(有/无)	45/0	45/0
其中多瑞吉贴剂	18	20
美施康定	15	14
吗啡	10	8
非甾体类	2	3

制,增加腹腔巨噬细胞的吞噬指数和血清溶血素含量,加强机体的非特异性免疫功能,延缓细胞进入衰老期,从而使机体特异性免疫功能增强。

3.2.3 心血管系统疾病 心血管系统疾病患者 40 例,随机分为两组,治疗组和对照组各 20 例,两组均给予 $\beta$ 受体阻滞剂、阿司匹林等常规药物治疗,治疗组加以任何首乌辅助治疗,结果显示,治疗组患者的治愈率为 100%(20/20),对照组为 60%(12/20),治疗组显著高于对照组,两组比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。因此,含蒽醌的何首乌对心肌可起到剂量相关的保护作用,何首乌水溶性成分二苯乙烯苷具有血管舒张作用,从而显示较好的心肌保护作用。

3.2.4 恶性肿瘤 恶性肿瘤患者 40 例,随机分为两组,治疗组和对照组各 20 例,对照组给予化疗药物治疗,治疗组加以任何首乌辅助治疗,结果显示,治疗组患者的治愈率为 100%(20/20),对照组为 60%(12/20),治疗组显著高于对照组,两组比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

3.3 不良反应 何首乌的毒性成分主要为蒽醌类,如大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素甲醚等,大量服用会引起胃肠道不适症状,出现皮肤过敏、肝损害、恶心、呕吐、乏力、腹泻、腹痛、肠鸣等。重者可出现阵发性强直性痉挛,甚至发生呼吸麻痹。本文

80 例应用何首乌的患者有 9 例出现皮肤过敏,6 例出现腹痛、腹泻,4 例出现肝损害。停药后都逐渐恢复。研究发现,其不良反应的发生主要与家族性何首乌过敏史、肝病史的因素有关,因此,该类患者应在医生指导下服药。

## 4 结 论

何首乌是一味传统中药,近年来,对何首乌的研究比较深入,其药化、药理方面已取得许多进展,但是在临床应用上却没有实现,不少问题需要进一步研究和阐明,何首乌多糖具有清除体内自由基和抗氧化的作用,从何首乌的乙酸乙酯不溶部分以及制何首乌的正丁醇萃取部分均发现了两种新化合物单体。二苯乙烯苷是抗氧化剂,具有舒张血管、保肝作用,卵磷脂同样具有抗衰老相对较高的特点,不同炮制品药理作用差别的研究有待于进一步深入。但从合理用药、延缓衰老、抗肿瘤、美容护肤等方面来看,前景广阔。相信随着研究的不断深入,何首乌有着很大的开发价值。

## 参考文献

- [1]梁平.何首乌抗衰药理与临床应用[J].慢性病学杂志,2010,12(10):1271-1272.
- [2]管淑玉,苏薇薇.何首乌的化学成分和药理作用研究进展[J].中南药学,2008,6(4):454-455.

表 2 两组患者的疼痛部位分布情况

疼痛部位	治疗组(n)	对照组(n)
背部脊柱	20	19
臀部腿部腰部	12	10
肩部胳膊手部	9	11
胸部	6	5
颈部	5	6
其他	4	3
合计*	56	54

注：\*部分患者同时出现两处或两处以上的疼痛部位。

1.2 治疗方法 90 例病例均为重度疼痛、经其他三阶梯止痛药物治疗 15 天以上未达到中度以上缓解者，起始剂量 10mg，q12h，每次增加剂量在原有剂量的基础上增加 25%~50%，如果每日处理突破性疼痛次数超过 2 次，应考虑增加下次的给药剂量。出现突破性疼痛可以用即释阿片类药物（如即释吗啡片）解救，每次用量相当于 12 小时奥施康定用量的 1/4~1/3。在随后的滴定给药期间，可以用即释阿片类药物进行解救治疗。治疗组：用药第一天联合注射用唑来膦酸冻干粉剂 4mg（山东新时代药业），加入生理盐水 50ml 中，静脉滴注 15min。对照组：奥施康定口服。

合并用药：必要时，两组均可使用 NSAID、抗抑郁药、抗惊厥药等。针对不良反应，可给予预防性或治疗性药物，如胃复安、番泻叶等。

1.3 观察指标：观察两组用药后第 1~8 周骨转移疼痛情况及 Kamofsky 的改善情况。

1.4 评价标准：①镇痛疗效判定标准：用视觉模拟评分（visual analog scale, VAS）评价疼痛程度，0 分为无疼痛，10 分为想象中最剧烈的疼痛。1~3 分为轻度疼痛，4~6 分为中度疼痛，7~10 分为重度疼痛；②止痛效果评价标准：显效：减分率 ≥ 75%；有效：50% ≤ 减分率 < 75%；部分有效：25% ≤ 减分率 < 50%；无效：减分率 < 25%；③生活质量改善评定标准：显效：KPS 评分提高 20 分以上；有效：KPS 评分提高 10 分以上；无效：KPS 评分不变或降低。不良反应按常见毒性分级标准进行评价。

## 2 结果

2.1 镇痛效果：治疗组：显效（CR）12 例（26.7%），有效（PR）23 例（51.1%），部分有效 6 例（13.3%），无效 4 例（8.9%），总体有效率（显效+有效）77.8%。对照组：显效 9 例（20%），有效 19 例（42.2%），部分有效 6 例（13.3%），无效 11 例（24.4%），总体有效率（显效+有效）62.2%。差异有显著性（ $P < 0.01$ ），见表 3。

表 3 中度和重度癌痛患者接受奥施康定治疗前后疼痛强度变化

观察时间	治疗组		对照组	
	例数	$\bar{x} \pm sD$ (范围)	例数	$\bar{x} \pm sD$ (范围)
基线	45	7.9 ± 0.7 (7~10)	45	7.8 ± 0.8 (7~10)*
治疗一周末	29	2.9 ± 1.5 (0~9)*	34	3.2 ± 1.9 (0~9)*
治疗两周末	28	1.8 ± 1.4 (0~10)*	32	2.2 ± 1.6 (0~10)*
治疗三周末	25	1.6 ± 1.4 (0~8)*	29	1.9 ± 1.4 (0~8)*
治疗四周末	23	1.4 ± 1.3 (0~7)*	26	1.7 ± 1.3 (0~7)*
治疗五周末	20	1.2 ± 1.4 (0~8)*	24	1.7 ± 1.3 (0~7)*
治疗六周末	18	1.2 ± 1.3 (0~7)*	23	1.6 ± 1.2 (0~6)*
治疗七周末	16	1.1 ± 1.4 (0~7)*	20	1.6 ± 1.3 (0~8)*
治疗八周末	10	1.1 ± 1.3 (0~5)*	17	1.5 ± 1.1 (0~6)*

注：\*符号秩和检验，与基线 VAS 疼痛评分比较  $P < 0.01$ 。

2.2 生存质量改善情况：治疗组：显效 10 例，有效 20 例，有效率（显效+有效）66.7%。对照组：显效 8 例，有效 15 例，有效率（显效+有效）51.1%。差异有显著性（ $P < 0.01$ ），见表 4。

2.3 毒副反应：轻度发热治疗组 1 例，对照组 1 例，治疗组用药后血钙和血磷的平均值均较用药前有所降低，对照组无变化，

表 4 两组患者生存质量改善情况

组别	显效	有效	有效率 (%)
治疗组(n)	10	20	66.7
对照组(n)	8	15	51.1

差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。其他毒副反应为轻度恶心、呕吐、便秘、肌肉酸痛、乏力、皮疹等。

## 3 讨论

晚期恶性肿瘤患者常发生骨转移，乳腺癌 65%~75%、前列腺癌 80%、肺癌 30%~60% 的患者将出现骨转移<sup>[1]</sup>。主要临床表现为骨痛、高钙血症、椎体压缩、脊髓压迫及病理性骨折，严重影响着病人的生活质量。尤其是骨痛，其发生率高（约 75%~90%），已成为了肿瘤骨转移的第一症状。预防、延迟和减少骨转移并发症的发生，对于提高晚期恶性肿瘤患者的生活质量是很有意义的。骨转移的主要症状是剧烈疼痛，发病机制目前尚不清楚，可能与患者的心理状态以及感觉传入的各个环节（如外周感受器、感觉传入纤维、脊髓传导通路、丘脑、皮质）变化有关。研究表明，中枢神经与外周神经的相互作用在骨转移癌的产生和发展方面起着重要的作用，其可能的机制有：①感受伤害的纤维、背根神经节 DRG 细胞受到损害，从而对异常刺激特别敏感；②脊髓后角中枢感受伤害性冲动神经元延迟敏化、兴奋性增高，对非伤害刺激也出现反应；③感受伤害的神经元变性，引起低阈值的机械敏感性末梢解剖性芽生，从而与中枢感受伤害性神经元形成联系，导致脊髓后角功能性突触重构。骨转移癌也与患者的心理状态有一定关系，对疾病抱有积极乐观态度的人疼痛程度明显较抑郁患者轻。由于疼痛机制尚未完全清楚，临床上也缺乏满意的治疗药物，一直以来，麻醉与疼痛科医师和骨科医师以期寻求一种能够显著减轻骨癌疼痛的镇痛药物。

奥施康定是纯阿片受体激动剂，与阿片受体的受体和受体结合，是诺蒂集团采用独特 Acrocontin™ 控释技术生产的羟考酮控释片。在美国 1996 年上市，在中国 2004 年 9 月上市。奥施康定口服后出现两释放相，即快速释放相和随后的持续释放相，其中 38% 的羟考酮快速释放，吸收半衰期为 37 分钟，62% 的羟考酮缓慢释放，吸收半衰期为 6.2 小时，药物持续作用 12 小时。羟考酮吸收好，口服生物利用度为 60%~70%。主要经肝脏代谢，代谢物去甲羟考酮和羟氢吗啡酮。代谢物主要经肾脏排泄<sup>[2]</sup>。

唑来膦酸是一种含氮双磷酸盐，其化学名称为 [1-羟基-2-(1-咪唑基)]二膦酸-水化物，是第三代双膦酸盐类药物，其效价强度是帕米膦酸二钠（Pamidronate Disodium Injection，化学名称 3-氨基-1-羟基亚丙基-1,1-二膦酸二钠五水合物，分子式  $C_3H_9NNa_2O_7P_2 \cdot 5H_2O$ ）的 100 倍，是继氯屈膦酸二钠（Disodium Clodronate Injection，化学名称 二氯亚甲基二膦酸二钠，分子式  $CH_2Cl_2Na_2O_6P_2 \cdot 4H_2O$ ）（骨磷）、帕米膦酸二钠（博宁、阿可达）后的新一代双磷酸盐类药物，具有疗效好、剂量小、给药方便等特点<sup>[3]</sup>。作用机制是通过与骨的结合，抑制破骨细胞的活性及诱导破骨细胞凋亡，从而抑制破骨细胞介导的骨的重吸收，临床研究还表明唑来膦酸具有以下特点：①抑制破骨细胞成熟；②抑制破骨细胞在骨吸收部位的聚集；③抑制成熟破骨细胞的功能；④减少细胞因子（IL-6、TNF）的产生；⑤直接的抗肿瘤作用（细胞的增生抑制和细胞溶解）；⑥抑制肿瘤细胞播散、侵袭、黏附于骨基质；⑦抗血管生成作用<sup>[3]</sup>。

本临床观察结果显示，治疗组总体有效率 77.8%，对照组总体有效率 62.2%，差异有统计学意义（ $P < 0.001$ ）。两组患者 KPS 评分的改善情况有明显差异。治疗组发生 1 例，对照组 1 例轻度发热，治疗组用药后血钙和血磷的平均值均较用药前降低，对照组用药后无变化，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。其他不良反应为恶心、呕吐、便秘、肌肉酸痛、乏力、皮疹等，两组发生率均相同，经对症处理后均能耐受。



# 自拟通利排石汤联合西药治疗泌尿系结石疗效观察

杨 广(广西玉林市中医院 玉林 537000)

**摘要** :目的:观察自拟中药通利排石汤对泌尿系结石的临床疗效。方法:将 112 例泌尿系结石患者随机分为观察组与对照组,每组 56 例,对照组采用西药进行常规治疗,观察组在对照组治疗基础上加用自拟中药通利排石汤,治疗一周后,比较两组的治疗效果。结果:观察组临床总有效率为 94.64%,显著高于对照组的 82.14%,两组临床疗效差异显著,具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:结合西药,运用中药通利排石汤治疗泌尿系结石的临床疗效显著,值得深入研究和推广使用。

**关键词** 泌尿系结石 通利排石汤 中西医结合

中图分类号 R692.4

文献标识码 B

文章编号 1672-8351(2013)07-0039-01

泌尿系结石是临床上的一种常见病和多发病,结石可发生于肾、膀胱、输尿管和尿道的任何部位,但以肾与输尿管结石为多见,临床主要表现为腰部或下腹部持续性胀痛或剧烈绞痛,伴腹胀、恶心、呕吐,甚至出现不同程度的血尿或排尿困难等<sup>[1]</sup>。近年来,泌尿系结石的发病率有上升的趋势,已引起广大医务工作者的关注。笔者在应用西药进行利尿、解痉止痛、抗感染等常规治疗基础上,加用自拟中药通利排石汤对泌尿系结石患者进行治疗,取得了良好的治疗效果,现将研究资料报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料:选取 2011 年 3 月~2013 年 3 月我院收治的泌尿系结石患者 112 例,均参照《常见疾病的诊断与疗效判定(标准)》<sup>[2]</sup>中尿石症的诊断标准及《中医病证诊断疗效标准》<sup>[3]</sup>中石淋的诊断标准,并经 X 线或 CT 检查确诊。其中男性 62 例,女性 50 例,年龄 20~63 岁,平均年龄(34.8±5.4)岁,病程 2 天~8 年,平均病程(9.2±3.4)个月,输尿管结石 42 例,肾结石 36 例,膀胱结石 34 例,结石直径 0.30~0.94cm,平均直径(0.58±0.21)cm。将上述患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 56 例,两组在性别、年龄、病程、病情等资料方面的差异均不显著( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法:对照组给予盐酸左氧氟沙星注射液(山东鲁抗辰欣药业有限公司,国药准字 H20066458)0.2g,以 0.9%氯化钠溶液 100ml 稀释,静脉滴注 2 次/d,连用 3d,黄体酮注射液(福州海王福药制药有限公司,国药准字 H35020174)20mg,肌注 1 次/d,连用 3d,氢氯噻嗪片(山西云鹏制药有限公司,国药准字 H14020796)50mg,1 次/d,口服,连用 7d;消旋山莨菪碱片(杭州民生药业集团有限公司,国药准字 H33021568)5mg,3 次/d,口服,连用 7d。治疗组在对照组基础上加用自拟中药通利排石汤,方剂组成:车前草 20g、海金沙 20g、瞿麦 15g、金钱草 30g、滑石 20g、瞿麦 15g、威灵仙 15g、鸡内金 20g、穿破石 10g、白茅根 30g、石韦 15g、王不留行 20g、琥珀 3g(冲服)、薏苡仁 30g、甘草 10g,1 剂/d,常规水煎服,分早晚 2 次服用,连服 7d。7d 后复查 B 超。

1.3 疗效判定标准<sup>[3]</sup>:显效 疼痛、尿频等症状及体征消失,结石完全排出,血尿常规正常,B 超示未见结石。有效 疼痛、尿频等症状及体征减轻,结石大部分排出,血尿常规明显改善,B 超示有结石残留,无效 疼痛、尿频等症状及体征无改善,未见结石排出,血尿常规异常,B 超示结石无变化。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行处理,

计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

经治疗,两组患者病情均有不同程度的改善,其中观察组患者病情改善明显,临床总有效率为 94.64%,显著高于对照组的 82.14%,两组临床疗效差异显著,具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	56	41(73.21)	12(21.43)	3(5.36)	53(94.64)
对照组	56	24(42.86)	22(39.28)	10(17.86)	46(82.14)

注:与对照组比较, $P<0.05$ 。

## 3 讨论

泌尿系结石属中医学“石淋”、“砂淋”、“腰痛”、“癃闭”等病症范畴。其基本病因病机为外感湿热,或湿邪久蕴体内,化热流注于下焦,蕴结膀胱,煎熬尿液,日久形成砂石,阻塞肾系,不通则痛<sup>[4]</sup>。治疗上宜以清热利湿、通淋化瘀排石为主。

本研究中采用自拟通利排石汤,是以源自《太平惠民和剂局方》的经方八正散为基本方,进行加减运用而成。方中选用车前草、金钱草、海金沙为君药,以利尿通淋;石韦、瞿麦、篇蓄为臣药,助君药利尿通淋,兼能清利湿热;滑石通利窍道,薏苡仁利水渗湿,白茅根清热通淋,亦为臣药,佐以鸡内金健脾导滞、化坚消石,王不留行、琥珀活血化瘀,利尿通淋,穿破石、威灵仙祛湿止痛,并能化坚消石,甘草为佐使,调和诸药,兼能清热、缓急止痛,诸药合用,共奏清热利湿、通淋化瘀、化坚消石之功效。本研究结果显示,在西医西药进行利尿、解痉止痛、抗感染等常规治疗基础上,加用自拟中药通利排石汤对泌尿系结石患者进行治疗,可有效改善患者病情,临床疗效显著,在今后的研究中,可试用于更多的病例,以利于该治疗方案的推广使用及深入研究。

## 参考文献

- [1]张书琴,关恒永.自拟化瘀排石汤治疗泌尿系结石 72 例疗效观察[J].中国中医急症,2012,21(11):1833-1834.
- [2]吴少楨,吴敏.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:739-740.
- [3]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:35-36.
- [4]刘小媛.中西医结合治疗泌尿系结石[J].实用中西医结合临床,2013,13(1):59-60.

唑来膦酸使用具有较好的方便性,患者生活受到的干扰较小,依从性好,因此,奥施康定联合唑来膦酸在治疗恶性肿瘤骨转移疼痛方面疗效确切,毒副反应轻,临床使用方便,值得临床推广使用。

## 参考文献

- [1]孙征,束永前.唑来膦酸对肺癌细胞生长抑制的观察及机制

的初步研究[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(6):457-460.

[2]蒋国梁.现代临床肿瘤学[M].上海:上海科学技术文献出版社,2004:557.

[3]Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients:a randomized study with 1 year follows up[J].Radiother Oncol, 1995, 34(3):179.